壳聚糖及其衍生物的抗氧化应激和抗炎症作用机制

郑亚光　闫素梅*　史彬林　张博綦　赵艳丽

（内蒙古农业大学动物科学学院，呼和浩特 010018）

摘　要：壳聚糖及其衍生物是通过酶和酸性水解过程降解甲壳素的产物，由于壳聚糖的生物相容性和无毒性，使其具有潜在的生物应用价值。本文主要综述了壳聚糖及其衍生物的抗氧化和抗炎症作用，并从体内免疫调节因子、核因子κB（NF-κB）信号通路、丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）信号通路和调节脂类代谢的角度综述了其可能的机理，为壳聚糖及其衍生物进一步的开发和利用提供了理论依据。

关键词：壳聚糖及其衍生物；抗氧化；抗炎症；机理

中图分类号：S811.2　　　　文献标识码：　　　　文章编号：

壳聚糖又称脱乙酰甲壳素，是由自然界广泛存在的几丁质经过脱乙酰作用得到的。甲壳素又称甲壳质、几丁质，是 1811 年由法国化学家 Henri Braconnot 首先从蘑菇中分离的，是最早知道的多糖，已经被发现是世界上第二大丰富的天然生物聚合物，其中海洋生物储量达到 106~107 t[1]。甲壳素可被强酸分解成乙酸和壳聚糖，也可以通过纤维素酶、脂肪酶、蛋白酶和壳聚糖酶等非特异性酶作用，进一步生成壳聚糖和氨基葡萄糖 2 个主要衍生物[2]。壳聚糖或几丁质通过酸水解和酶降解方法可得到几丁质寡糖（chitin oligosaccharide，NACOS）和壳聚糖寡糖（chitosan oligosaccharide，COS）。大量研究表明，壳聚糖是一类具有抗细菌、抗真菌、抗糖尿病、抗癌和降胆固醇特性的生物活性阳离子多糖，同时具有抗氧化与抗炎症作用，对饲料中绿色饲料添加剂的开发应用具有重要的意义；壳聚糖的衍生物 NACOS 和 COS 的水解产物易溶于水，在中性 pH 下具有低黏度和较高溶解度，由于氢键的作用减弱，显示出更好的抗氧化活性，使得其在生产和研究中的应用更加广泛[3-4]。本文综述了壳聚糖及其衍生物抗氧化、抗炎症等作用的相关机制，为其深入研究及开发利用提供理论依据。

1　壳聚糖及其衍生物的抗氧化与抗炎症作用

壳聚糖及其衍生物具有重要的生物抗氧化作用，在体内研究中，壳聚糖通过降低全身循环中的

收稿日期：2017-11-14

基金项目：国家自然科学基金（31672463）

作者简介：郑亚光（1990—），男，内蒙古包头人，博士研究生，从事动物矿物质与维生素营养的研究。E-mail: zhengyaguangg@163.com

*通信作者：闫素梅，教授，博士生导师，E-mail: yansmimau@163.com

氧化应激指标水平，表现出直接的抗氧化活性。大鼠饲粮中补充壳聚糖可减弱心肌中由于异丙肾上腺素诱导的氧化应激，并增强幼龄和老年大鼠的谷胱甘肽（GSH）依赖型抗氧化系统，从而提高抗衰老作用[5]。在小鼠巨噬细胞的研究中证实，NACOS 对骨髓细胞中的髓过氧化物酶（MPO）活性具有抑制作用[6]。NACOS 提高细胞内过氧化氢酶（CAT）活性和 GSH 含量，表明 NACOS 在活细胞中可以作为有效的抗氧化剂[7]。研究表明，COS 可抑制鼠黑素瘤细胞系中细胞内自由基的产生，诱导细胞内 GSH 含量增加，对基因组 DNA 的氧化损伤具有保护作用[8]。COS 对过氧化氢诱导的人脐静脉内皮细胞（human umbilical vein endothelial cells，HUVEC）的氧化损伤具有保护作用，活性氧（reactive oxygen species，ROS）可氧化生物分子，如脂质、蛋白质、碳水化合物和 DNA 等，是引起细胞氧化应激的主要自由基之一[9]，除了细胞内 ROS 水平的显著降低外，COS 还对脂质过氧化产物如丙二醛的产生具有抑制作用，恢复内源性抗氧化剂（包括超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶）的活性，提高一氧化氮（NO）承载力和诱导型一氧化氮合成酶（iNOS）活性，说明 COS 可以有效地保护 HUVEC 免受过氧化氢的氧化应激，提示 COS 在预防和治疗心血管疾病中将发挥重要的作用[10]。COS 能够保护人胚胎肝细胞免受过氧化氢诱导的氧化应激，表明 COS 对临床肝损伤期间可能存在的氧化应激具有减缓作用[11]。

研究表明，在干乳期奶牛基础饲粮中添加壳聚糖，可显著提高血清中免疫球蛋白 G（IgG）、免疫球蛋白 M（IgM）和免疫球蛋白 A（IgA）的含量，提示壳聚糖可以作为奶牛的免疫增强剂[12]。另有研究发现，壳聚糖可以显著提高奶牛的 4%标准乳产量，提高血液中活性 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞含量，显著提高血清中 IgM、IgG 含量[13]。饲粮中添加一定剂量的壳聚糖可显著提高奶牛的产奶量，降低乳中体细胞数，并可增强奶牛的抗氧化能力，血清超氧化物歧化酶（SOD）活性与总抗氧化能力(T-AOC)均呈明显的升高趋势[14]；壳聚糖可能通过提高抗氧化能力缓解断奶应激，进而促进了断奶仔猪的免疫功能[15]；对肉牛的试验也发现，饲粮中适宜剂量的壳聚糖可提高肉牛的抗氧化和免疫功能[16]。壳聚糖对肉仔鸡生长和免疫的影响与添加量有关。饲粮添加 0.05%壳聚糖时，可明显提高肉仔鸡的生长性能；而添加更高水平壳聚糖时，虽免疫功能有所增强，但生长性能却有下降趋势。因此，0.05%可看作壳聚糖的适宜添加量。此外，适宜添加量的壳聚糖可在一定程度上改善肉仔鸡的肠道微生态环境[17]。另有试验研究了蛋鸡饲粮中添加不同水平壳聚糖对蛋品质及蛋黄抗氧化指标的影响，饲粮中适宜添加量的壳聚糖可在一定程度上改善蛋鸡的蛋品质和蛋黄的抗氧化指标，还可以降低脂肪酶活性和粗脂肪表观代谢率，提高蛋白酶活性和其他营养物质的表观代谢率[18]。COS 可减轻试验性自身免疫性葡萄膜炎大鼠的眼部炎症，通过减少氧化应激和炎症反应预防视网膜缺血和灌

注损伤[19]。饲粮中适宜添加量的壳聚糖能够促进断奶仔猪的生长，降低腹泻，缓解断奶应激[20]。

2 壳聚糖及其衍生物的抗氧化应激与抗炎症作用机制

2.1 通过调节体内免疫调节因子发挥抗炎症作用

肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)是一种单核因子，主要由单核细胞和巨噬细胞产生，巨噬细胞在分泌 NO 和促炎细胞因子如 TNF-α和白细胞介素-6（IL-6）的免疫应答中起重要作用[21]。巨噬细胞被脂多糖（LPS）诱导激活后，可产生和释放大量的 iNOS，进而模拟建立不同的炎性疾病模型，包括组织损伤和败血性休克[22]，以研究壳聚糖及其衍生物的抗氧化应激和抗炎症作用机制。许多研究报道了 COS 的抗炎性质，研究了 COS 对 LPS 刺激的小鼠单核巨噬细胞 RAW 264.7 细胞的影响，发现添加 COS 可引起 LPS 诱导的 TNF-α和 IL-6 分泌及其 mRNA 表达呈剂量依赖性降低，COS 可以降低 LPS 诱导的 NO 分泌，小鼠 RAW 264.7 细胞培养基中添加 COS 逆转了 TNF-α介导的 IL-6 和 NO 含量的降低，从而表明 COS 的抗炎作用是通过调节 TNF-α进而降低 NO 的产生实现的[23]。另有研究表明，经预处理的低分子量硫酸化壳寡糖可抑制因 LPS 诱导 RAW 264.7 细胞中 NO、IL-6 和 TNF-α炎性介质的产生，硫酸化壳寡糖可通过核因子κB（nuclear factor-κB，NF-κB）信号通路活化的丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinases,MAPK）信号通路调节抑制 LPS 诱导的巨噬细胞中 IL-6 和 TNF-α的产生[24]。通过确定虹膜睫状体（iris ciliary body，ICB）的临床评分和形态来评估 COS 的作用，COS 的治疗以剂量依赖的方式显著减轻了 ICB 的临床评分，有效降低炎症介质（*TNF-α*、*iNOS* 等）的表达[25]。壳聚糖被证实可部分抑制肥大细胞中白细胞介素-8（IL-8）和 TNF-α的分泌，表明壳聚糖具有降低过敏性炎症反应的潜力，肥大细胞的过敏反应中产生的炎性因子涉及许多神经炎症性疾病，壳聚糖及其衍生物可能有助于预防或减轻其中的一些并发症[26]。

有研究表明，不同片段大小的甲壳素可刺激 Toll 样受体 2（TLR2）、甘露糖受体和炎症细胞因子的表达，差异性激活 NF-κB 信号通路和脾脏酪氨酸激酶(spleentyrosine kinase，Syk)，通过多形核白细胞促进吞噬作用产生白细胞介素-1（IL-1）和血小板衍生生长因子，并通过成纤维细胞产生 IL-8 介导免疫反应。研究指出，几丁质具有炎症调节作用，中等大小甲壳素和小甲壳素都能刺激小鼠腹膜巨噬细胞的 TNF-α产生，但大甲壳素片段是惰性的[27]。还有研究报道了壳聚糖和季铵化壳聚糖（quaternized chitosan，HTCC)对 LPS 刺激的人牙周膜细胞中白细胞介素-1β（IL-1β）和 TNF-α产生的影响，壳聚糖抑制了 IL-1β和 TNF-α的产生而 HTCC 增加了 IL-1β和 TNF-α产生[28]。目前相关的研究报道甚少，需要进一步探讨。

2.2 通过抑制 NF-κB 信号通路降低 NO 产生

NO 是生物体内的一种气体信号分子和活性氮自由基，介导许多生物功能，如宿主防御、神经传递、神经毒性和血管舒张[29]。NO 是由 *L*-精氨酸向 *L*-瓜氨酸转化过程中生成的，并通过一氧化氮合成酶（NOS）内源合成，共有 3 种类型的 NOS 异构体，包括神经元一氧化氮合成酶（nNOS）、内皮一氧化氮合成酶（eNOS）和 iNOS。巨噬细胞来源的 NO 在生理、病理和炎症反应中起重要作用，活化的巨噬细胞对抗原增殖的抑制作用部分归因于 NO。巨噬细胞在通过分泌 NO 和促炎细胞因子如 TNF-α和 IL-6 的免疫应答中起重要作用，然而 NO 的过量产生导致各种疾病如动脉粥样硬化、恶性肿瘤、类风湿性关节炎、组织损伤和败血性休克发生概率的增加[30]。

NF-κB 是活化的 B 细胞与核因子的免疫球蛋白κ轻链增强子元件的结合，具有这种特异性结合活性的蛋白质在大部分细胞中都具有多种调控功能[31]。转录因子 NF-κB 在慢性炎症中起重要的作用，对参与免疫应答反应的基因表达的调节起关键作用。除了其在先天免疫中的作用外，NF-κB 信号传导可以控制细胞增殖和凋亡，NF-κB 激活通常导致抗凋亡基因的上调，从而提高细胞存活能力以抵御炎症反应。已经证实 NF-κB 诱导调节免疫应答的细胞因子（如 TNF-α、IL-1、IL-6 和 IL-8），以及黏附分子并导致白细胞募集到炎症部位[32]。在典型的激活途径中，兴奋性信号可以通过 Toll-样受体（Toll-like receptors，TLR）、IL-1 受体、肿瘤坏死因子受体和抗原受体介导，这些受体接收刺激后导致了 IκB-激酶复合物的激活，从而活化 NF-κB[33]。

在小鼠胰腺β细胞系 MIN6 中硫酸化壳寡糖（COS-S）对过氧化氢诱导的氧化损伤的保护作用机制的报道中，COS-S 显著抑制了 NO 产生，同时抑制 iNOS 的活性及其 mRNA 表达以及 NF-κB 蛋白 p65 的蛋白水平[34]。这些结果表明，COS-S 的抗氧化能力可能与其阻断了 NF-κB 信号通路有关。在小鼠的 RAW 264.7 细胞氧化应激损伤模型中，使用 COS 可以减少 LPS 诱导引起的炎症反应，降低了 LPS 诱导的 NF-κB/p65 糖基化修饰的水平。这是因为 NF-κB 糖基化修饰水平的下调可能有助于 NF-κB/p65 核移位和降低 NF-κB 通路的活化，进而下调了炎性细胞因子的基因表达[35]。有研究表明，酶消化高分子质量壳聚糖制备的低分子质量壳聚糖寡糖（LM-COS）对体内和体外过敏反应和过敏性哮喘具有抗炎作用，LM-COS 对哮喘模型小鼠中卵清蛋白（OVA）诱导的肺部炎症具有保护作用，口服 LM-COS 导致白细胞介素-4（*IL*-4）、白细胞介素-5（*IL*-5）、白细胞介素-13（*IL*-13）、*TNF-α*的 mRNA 和蛋白水平显著降低[36]。这表明 LM-COS 可以消除体内哮喘症状，这些作用可以由其介导抑制 OVA 诱导的气道炎症期间 Th2 型细胞因子的表达。此外，NF-κB 调节促炎细胞因子的表达，LM-COS 抑制由免疫球蛋白 E（IgE）-抗原复合物刺激的 RBL-2H3 细胞中 NF-κB 的活化[37]。

2.3　通过抑制 MAPK 信号通路降低 NO 的生成

MAPK 通路是促炎症反应中的重要细胞内信号传导通路之一，骨髓分化因子-88（myeloid differentiation factor 88，MyD88）途径介导 MAPK 的活化。MAPK 包含 3 个亚家族：细胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinases，ERK）、c-jun-氨基末端激酶（c-Jun N-terminal kinases，JNK）和 p38 丝裂原激活蛋白激酶（p38 mitogen-activated protein kinases，p38）[38]。这些激酶通过降解 IκB-α来激活下游的 NF-κB 调节炎症基因的表达。LPS 刺激的巨噬细胞中 MyD88 和β干扰素 TRI 结构域衔接蛋白（TRIF）依赖性信号通路的激活是通过 *iNOS* 表达获得的[39]。Toll 样受体 4（TLR4）是识别 LPS 并通过 2 种基本途径释放炎症介质的细胞外受体，即 MyD88 途径和包含 TIR 结构域的衔接子诱导 TRIF 途径。研究发现，COS 通过 JNK 抑制 LPS 诱导的 RAW 264.7 巨噬细胞中 iNOS 的产生[40]。

有研究报道了 COS 在 LPS 诱导的仔猪败血症中的保护作用，发现 COS 不仅减缓了仔猪肠道器官功能障碍，还可以提高 LPS 注射后的存活率。为了进一步剖析机制，研究了肠道中的嗜中性粒细胞和血清中的 TNF-α和 IL-1β等几种促炎症标志物的变化规律，发现 COS 处理的仔猪中这些细胞因子的含量显著降低；由 LPS 诱导引起的仔猪败血症，其 GSH 和 CAT 的消耗增加，且丙二醛含量升高，导致了氧化还原失衡，而 COS 可逆转这一氧化还原失衡[41]。此外，由 LPS 激活的信号通路，如 JNK 和 p38，在 COS 处理后得到缓解，这些结果表明，COS 通过对 MAPK 信号通路的抑制作用实现其对 LPS 诱导的小鼠氧化应激模型的保护作用[42]。有报道研究了 COS 对 LPS 诱导的 N9 小胶质细胞中 NO 产生的影响，结果发现，COS 预处理可通过抑制活化的小胶质细胞中的 *iNOS* 表达来抑制 NO 产生，COS 可抑制 LPS 诱导的 p38 MAPK 和 ERK 的磷酸化；COS 预处理也可以抑制 NF-κB 和激活蛋白-1 的活化[43]。这些结果进一步说明壳聚糖及其衍生物的抗氧化应激作用是通过抑制 MAPK 和 NF-κB 信号通路的活化，引起 *iNOS* 表达下调，进而抑制 NO 的生成实现的。

2.4 通过调节脂类代谢发挥抗氧化应激作用

低密度脂蛋白（LDL）的氧化与冠状动脉粥样硬化有关。LDL 氧化后高水平的胆固醇氧化产物对内皮细胞有毒性[44]。巨噬细胞在炎症反应中的保护作用主要通过清除免疫调节因子如 TNF-α和 IL-1 等刺激因子促进了 LDL 与内皮细胞、平滑肌的结合。抗氧化剂通过抑制单核细胞黏附分子的上调，增强人体中 LDL 的抗氧化能力，从而发挥免疫作用。高密度脂蛋白可以抑制由细胞因子诱导的内皮细胞黏附分子的表达[45]。许多资料报道了壳聚糖具有降低胆固醇含量的效应，研究表明，壳聚糖及其衍生物对血清中甘油三酯、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇含量的降低有着显著作用[46]。有报道证实，饲喂小鼠 12 周γ射线照射的壳聚糖，其体内总胆固醇含量显著低于对照组[47]。摄入低分

子质量的壳聚糖可以抑制血液透析患者中常见的血清白蛋白的氧化，进而降低与尿毒症相关的氧化应激。此外，羧化壳寡糖能够抑制细胞膜脂质和蛋白质的自由基介导的氧化，同时降低小鼠巨噬细胞中脂质氢过氧化物的水平和羰基碳含量，从而发挥其抗氧化作用。

3 小 结

综上所述，壳聚糖及其衍生物主要通过抑制 NF-κB 和 MAPK 信号通路降低 NO 的生成，调节体内免疫因子发挥其抗氧化及抗炎性功能，也可通过调节脂类代谢发挥其抗氧化应激的功能。

参考文献：

[1] LEE D X,XIA W S,ZHANG J L.Enzymatic preparation of chitooligosaccharides by commercial lipase[J].Food Chemistry,2008,111(2):291–295.

[2] LIN S B,LIN Y C,CHEN H H.Low molecular weight chitosan prepared with the aid of cellulase,lysozyme and chitinase:characterisation and antibacterial activity[J].Food Chemistry,2009,116(1):47–53.

[3] SUN T,YAO Q,ZHOU D X,et al.Antioxidant activity of N-carboxymethyl chitosan oligosaccharides[J].Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,2008,18(21):5774–5776.

[4] BYUN H G,KIM Y T,PARK P J,et al.Chitooligosaccharides as a novel β-secretase inhibitor[J].Carbohydrate Polymers,2005,61(2):198–202.

[5] ANRAKU M,FUJII T,FURUTANI N,et al.Antioxidant effects of a dietary supplement:Reduction of indices of oxidative stress in normal subjects by water-soluble chitosan[J].Food and Chemical Toxicology,2009,47(1):104–109.

[6] AZUMA K,OSAKI T,MINAMI S,et al.Anticancer and anti-inflammatory properties of chitin and chitosan oligosaccharides[J].Journal of Functional Biomaterials,2015,6(1):33–49.

[7] NGO D N,KIM M M,KIM S K.Chitin oligosaccharides inhibit oxidative stress in live cells[J].Carbohydrate Polymers,2008,74(2):228–234.

[8] MENDIS E,KIM M M,RAJAPAKSE N,et al.An *in vitro* cellular analysis of the radical scavenging efficacy of chitooligosaccharides[J].Life Sciences,2007,80(23):2118–2127.

[9] ZOROV D B,JUHASZOVA M,SOLLOTT S J.Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release[J].Physiological Reviews,2014,94(3):909–950.

[10] MORI T,MURAKAMI M,OKUMURA M,et al.Mechanism of macrophage activation by chitin derivatives[J].Journal of Veterinary Medical Science,2005,67(1):51–56.

[11] LIU H T,LI W M,XU G,et al.Chitosan oligosaccharides attenuate hydrogen peroxide-induced stress injury in human umbilical vein endothelial cells[J].Pharmacological Research,2009,59(3):167–175.

[12] LIU J,TIAN S P,MENG X H,et al.Effects of chitosan on control of postharvest diseases and physiological responses of tomato fruit[J].Postharvest Biology and Technology,2007,44(3):300–306.

[13] 孙齐英,王四玖.壳聚糖对夏季奶牛淋巴细胞、免疫球蛋白含量及泌乳性能的影响[J].黑龙江畜牧兽医,2011(12):58–60.

[14] 吕超,李佳,高腾云,等.壳聚糖在反刍动物生产中的应用[J].江西农业学报,2011,23(1):168–171.

[15] 李俊良,史彬林,闫素梅,等.不同壳聚糖浓度培养液对断奶仔猪外周血淋巴细胞中花生四烯酸代谢的影响[J].动物营养学报,2014,26(1):184–189.

[16] LI X Y,ZHOU H H,WU W Q,et al.Studies of heavy metal ion adsorption on Chitosan/Sulfydryl-functionalized graphene oxide composites[J].Journal of Colloid and Interface Science,2015,448:389–397.

[17] 史彬林,李德发,朴香淑.壳聚糖对肉仔鸡生长性能及免疫功能的影响[J].中国畜牧杂志,2005,41(1):9–11.

[18] 李宗楠,史彬林,赵启龙,等.壳聚糖对蛋种鸡营养物质代谢和肠道消化酶活性的影响[J].饲料研究,2016(12):29–33.

[19] FANG I M,YANG C M,YANG C H.Chitosan oligosaccharides prevented retinal ischemia and reperfusion injury via reduced oxidative stress and inflammation in rats[J].Experimental Eye Research,2015,130:38–50.

[20] 徐元庆,王哲奇,史彬林,等.壳聚糖对断奶仔猪生长性能、粪便评分及血清激素和T淋巴细胞亚群的影响[J].动物营养学报,2017,29(5):1678–1686.

[21] DUFFIELD J S.The inflammatory macrophage:a story of Jekyll and Hyde[J].Clinical Science,2003,104(1):27–38.

[22] CHUNG H T,PAE H O,CHOI B M,et al.Nitric oxide as a bioregulator of apoptosis[J].Biochemical and Biophysical Research Communications,2001,282(5):1075–1079.

[23] YOON H J,MOON M E,PARK H S,et al.Chitosan oligosaccharide (COS) inhibits LPS-induced inflammatory effects in RAW 264.7 macrophage cells[J].Biochemical and Biophysical Research Communications,2007,358(3):954–959.

[24] LIU S H,CHANG Y H,CHIANG M T.Chitosan reduces gluconeogenesis and increases glucose uptake in skeletal muscle in streptozotocin-induced diabetic rats[J].Journal of Agricultural and Food Chemistry,2010,58(9):5795–5800.

[25] FANG I M,YANG C H,YANG C M.Chitosan oligosaccharides attenuate ocular inflammation in rats with experimental autoimmune anterior uveitis[J].Mediators of Inflammation,2014,2014:827847.

[26] XU Q S,MA P,YU W T,et al.Chitooligosaccharides protect human embryonic hepatocytes against oxidative stress induced by hydrogen peroxide[J].Marine Biotechnology,2010,12(3):292–298.

[27] MOON J S,KIM H K,KOO H C,et al.The antibacterial and immunostimulative effect of chitosan-oligosaccharides against infection by *Staphylococcus aureus* isolated from bovine mastitis[J].Applied Microbiology and Biotechnology,2007,75(5):989–998.

[28] JI Q X,DENG J,YU X B,et al.Modulation of pro-inflammatory mediators in LPS-stimulated human periodontal ligament cells by chitosan and quaternized chitosan[J].Carbohydrate Polymers,2013,92(1):824–829.

[29] MACMICKING J,XIE Q W,NATHAN C.Nitric oxide and macrophage function[J].Annual Review of Immunology,1997,15(1):323–350.

[30] NATHAN C.Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells[J].The FASEB Journal,1992,6(12):3051–3064.

[31] JO S H,HA K S,LEE J W,et al.The reduction effect of low molecular weight chitosan oligosaccharide (GO2KA1) on postprandial blood glucose levels in healthy individuals[J].Food Science and Biotechnology,2014,23(3):971–973.

[32] JIMI E,GHOSH S.Role of nuclear factor-κB in the immune system and bone[J].Immunological Reviews,2005,208(1):80–87.

[33] HOESEL B,SCHMID J A.The complexity of NF-κB signaling in inflammation and cancer[J].Molecular Cancer,2013,12(1):86.

[34] LU X Y,GUO H,SUN L J,et al.Protective effects of sulfated chitooligosaccharides with different degrees of substitution in MIN6 cells[J].International Journal of Biological Macromolecules,2013,52:92–98.

[35] KIM J H,KIM Y S,HWANG J W,et al.Sulfated chitosan oligosaccharides suppress LPS-induced NO production via JNK and NF-κB inactivation[J].Molecules,2014,19(11):18232–18247.

[36] CHUNG M J,PARK J K,PARK Y I.Anti-inflammatory effects of low-molecular weight chitosan oligosaccharides in IgE–antigen complex-stimulated RBL-2H3 cells and asthma model mice[J].International Immunopharmacology,2012,12(2):453–459.

[37] LEE S H,BAE E A,PARK E K,et al.Inhibitory effect of eupatilin and jaceosidin isolated from *Artemisia princeps* in IgE-induced hypersensitivity[J].International Immunopharmacology,2007,7(13):1678–1684.

[38] JEON Y J,PARK P J,KIM S K.Antimicrobial effect of chitooligosaccharides produced by bioreactor[J].Carbohydrate Polymers,2001,44(1):71–76.

[39] OHMORI Y,HAMILTON T A.Requirement for STAT1 in LPS-induced gene expression in macrophages[J].Journal of Leukocyte Biology,2001,69(4):598–604.

[40] KANG S R,PARK K I,PARK H S,et al.Anti-inflammatory effect of flavonoids isolated from Korea *Citrus aurantium* L. on lipopolysaccharide-induced mouse macrophage RAW 264.7 cells by blocking of nuclear factor-kappa B (NF-κB) and mitogen-activated protein kinase (MAPK) signalling pathways[J].Food Chemistry,2011,129(4):1721–1728.

[41] HUANG B,XIAO D,TAN B,et al.Chitosan oligosaccharide reduces intestinal inflammation that involves calcium-sensing receptor (CaSR) activation in lipopolysaccharide (LPS)-challenged piglets[J].Journal of Agricultural and Food Chemistry,2015,64(1):245–252.

[42] HAYASHI K,ITO M.Antidiabetic action of low molecular weight chitosan in genetically obese diabetic KK-Ay mice[J].Biological and Pharmaceutical Bulletin,2002,25(2):188–192.

[43] WEI P,MA P,XU Q S,et al.Chitosan oligosaccharides suppress production of nitric oxide in lipopolysaccharide-induced N9 murine microglial cells *in vitro*[J].Glycoconjugate Journal,2012,29(5/6):285–295.

[44] RONG J X,RANGASWAMY S,SHEN L J,et al.Arterial injury by cholesterol oxidation products causes endothelial dysfunction and arterial wall cholesterol accumulation[J].Arteriosclerosis,Thrombosis,and Vascular Biology,1998,18(12):1885–1894.

[45] ROSS R.Atherosclerosis-An inflammatory disease[J].New England Journal of Medicine,1999,340(2):115–126.

[46] ZHANG W,XIA W S.Effect of media milling on lipid-lowering and antioxidant activities of chitosan[J].International Journal of Biological Macromolecules,2015,72:1402–1405.

[47] RASHID T U,SHAMSUDDIN S M,KHAN M A,et al.Evaluation of fat binding capacity of gamma irradiated chitosan extracted from prawn shell[J].Soft Materials,2014,12(3):262–267.

Anti-Oxidative Stress and Anti-Inflammatory Mechanism of Chitosan and Its Derivatives

ZHENG Yaguang YAN Sumei* SHI Binlin ZHANG Boqi ZHAO Yanli

(*College of Animal Science*, *Inner Mongolia Agricultural University*, *Hohhot* 010018, *China*)

Abstract: Chitosan and its derivatives are the products of degradation of chitin by enzymes and acidic hydrolysis. Due to the biocompatibility and non-toxicity of chitosan, it has the potential value in biological application. This article reviews the anti-oxidation and anti-inflammatory effects of chitosan and its derivatives, the possible mechanism is summarized from nuclear factor-κB （NF-κB） signaling pathway, mitogen-activated protein kinases （MAPK） signaling pathway, immunomodulatory factor and lipid metabolism, providing a theoretical basis for its development and utilization.

Key words: chitosan and its derivatives; anti-oxidation; anti-inflammatory; mechanism

*Corresponding author, professor, E-mail: yansmimau@163.com

（责任编辑 武海龙）